



TITLE:

辜丸絨毛皮腫の化学療法および剖 検所見(症例報告)

AUTHOR(S):

宮下, 厚; 福田, 芳郎; 渡辺, 進

CITATION:

宮下, 厚 ...[et al]. 辜丸絨毛皮腫の化学療法および剖検所見(症例報告). 泌尿器科紀要 1976, 22(8): 885-890

ISSUE DATE:

1976-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122028>

RIGHT:

睾丸絨毛上皮腫の化学療法および剖検所見（症例報告）

*茨城県立中央病院泌尿器科

宮 下 厚*

**順天堂大学医学部第一病理学講座（主任：福田芳郎教授）

福 田 芳 郎**

渡 辺 進

CHORIOEPITHELIOMA OF THE TESTIS: REPORT OF A CASE WITH EMPHASIS ON CHEMOTHERAPY AND AUTOPSY FINDINGS

Atsushi MIYASHITA*

From the Department of Urology, Ibaraki Central Hospital

Yoshiro FUKUDA and Susumu WATANABE

From the Department of Pathology, Juntendo University School of Medicine,

(Director : Prof. Y. Fukuda)

A 23-year-old man first noted the swelling of right testis and left supraclavicular mass with abdominal tumor and eminent gynecomastia. The chest X-ray film revealed multiple large metastases to both lungs. The urinary chorionic gonadotropin titer was 1,000,000 I. U. with estrogen value of 272 mg/day. An orchiectomy was performed on March 20, 1973. The pathological diagnosis was chorioepithelioma and embryonal carcinoma. He received intensive treatment with endoxan, actinomycin D and methotrexate (per os). The HCG titer sharply declined and became almost nearly zero with estrogen value of extremely low but not within normal range. Substantial regression of pulmonary and lymphnodes metastases was evident during continuance of chemotherapy. However, 5 months after the orchiectomy, a fit of apoplexy and various complications by drugs compelled to discontinuance of the chemotherapy and several months later, he died of cancerous cachexia. Autopsy findings demonstrated that the element of chorioepithelioma was predominantly found in the sites of brain, lung, and liver; on the other hand, that of embryonal carcinoma was found mainly in the lymphnodes metastases such as left supraclavicular and retroperitoneal lymphnodes. The relationship between the element of tumor and metastatic routes and the effects of chemotherapy were discussed.

はじめに

睾丸絨毛上皮腫は、発生頻度こそ低いが、早期に血行性転移をおこす悪性のものとして知られている。ここに化学療法が一時的著効を示した症例を示し、その剖検所見より化学療法の効果、および血行、リンパ行

性転移との関係などについて述べる。

症 例

患 者：○土○道，23歳，男。トランペット奏者。

主 訴：右睾丸腫瘍，腹部腫瘍，頭痛，左胸痛，腰痛，発熱，全身倦怠および食思不振。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1972年7月，倦怠感があり某医を受診し異

* 現東京大学医学部泌尿器科学教室

常なしといわれた。このとき右睾丸腫瘍に気づいていたが医師には告げなかった。1973年3月、全身倦怠感、強くなり、左胸痛もあったので、他医で胸部X線写真を取り、異常陰影を指摘され、茨城県立中央病院内科へ紹介され、さらに、睾丸腫瘍を発見され、当科へ紹介されてきた。なお1972年4月、就職試験の際、胸部X線検査を受けたが異常はなかった。

現症：やせ気味、栄養やや不良、体格中等大、顔貌正常。左鎖骨上窩リンパ節はピンポン球大に腫大し、硬く、表面凹凸あり、可動性は認められなかった。胸部で、左下部に前、後で乾性ラ音を聴取した。両側性の著明な女性化乳房を認めた。腹部では、臍を中心に小児頭大、ほぼ円形の腫瘍があり、両外側は境界鮮明、上下は不明瞭、腹腔後壁に固定され、皮膚との癒着はなく、表面平滑、弾性硬で、腫瘍の両外側には静脈の怒張が認められた。自発痛は軽度であり、圧痛は著明であった。肝、腎、脾は触れなかった。右睾丸腫瘍は鶏卵大で硬く、表面平滑、圧痛なし、皮膚との癒着はなかった。その他の外性器に異常はなかった。

一般臨床検査成績：体温 38.1°C。脈搏86/分、整、緊張良。血圧 108/80 mmHg。血沈 1時間値 16 mm、2時間値 40 mm。血算；Hb 10.6 g/dl、赤血球数 424×10^4 、白血球数 12,400、血液像 stab. 14%, seg. 65%, eosino. 1%, baso. 1%, mono. 9%, lym. 10%；出血、凝固時間正常。血液生化学；総蛋白 7.1 g/dl、蛋白分画 albumin 46.7%, α_1 -G 6.8%, α_2 -G 11.4%, β -G 12.5%, γ -G 22.7%, 電解質、アルカリフォスファターゼ、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、GOT、GPT、などすべて正常範囲、LDH 740、LAP 245。血清梅毒反応陰性、CRP (卅)。Fishberg 濃縮テスト最高比重 1035、PSP テスト 15分 25%、2時間 85%、尿検査 蛋白(-)、糖(-)、白血球(-)、赤血球(-)、尿中 17 OHCS 8.2 mg/日、17-KS 7.8 mg/日、尿中エストロゲン 272.1 mg/日、尿中 HCG は 10^6 倍希釈まで陽性。糞便潜血反応 グアヤックチンキ法で陰性、ベンチデン法で陽性。

胸部X線検査：小指頭大から小鶏卵大までの境界鮮明な円形の陰影が約10個、全肺野に散在し、その中で最大のものは左下肺野にみられた (Fig. 1)。

排泄性腎盂造影：両側腎盂腎杯像に異常は認められなかったが、尿管は両側ともに外方へ圧排をうけていた。

肝、および脳の ^{99m}Tc -scintigram：転移を思わせる所見は認められなかった。

以上より、右睾丸腫瘍およびその肺、左鎖骨上窩、後腹膜リンパ節転移と診断した。HCG およびエスト

ロゲンは腫瘍細胞から分泌されていると推定され、とくに女性化乳房はエストロゲンの作用によるものと考えられた。

摘除標本所見：組織診断の目的で同年3月20日、右睾丸摘除をおこなった。摘出標本はよく被包化された鶏卵大のもので重さ80 g、断面では中心部が壊死状となり、一見、正常と思われる睾丸組織がわずかに下方に認められた。病理組織所見では、腫瘍は2つの部分に大別できた。すなわち、管腔形成を一部に見、充実性部分もある多角細胞からなり、その周囲には紡錘状細胞束もみられる胎性癌と (Fig. 2)、多角細胞が充実性に配列し、その縁に合胞細胞を伴う部分があり、出血と壊死を伴っている絨毛上皮腫であった (Fig. 3)。残存する正常と思われた睾丸部分は低精子形成を示し、間質は線維性であった (Fig. 4)。

術後経過：本腫瘍は手術による根治性、放射線感受性は期待できなかったので化学療法を選んだ (Fig. 7)。すなわち、endoxan 100 mg、actinomycin-D 0.5 mg と methotrexate 5 mg (経口) の5日連続投与を1クールとし、各クールの間は1週間の休みを予定した。第2クール終了後、食欲が出て、左鎖骨上窩、後腹膜リンパ節転移および女性化乳房も著明に縮小し、HCG、エストロゲン値も低下した。4クルールの途中から食思不振、下血、脱毛、白血球減少などの副作用のため、化学療法を2週間休止し、その後 endoxan 100 mg を1カ月間続けた。この間にも、左鎖骨上窩、後腹膜リンパ節転移、および女性化乳房も順調に縮小化をつづけ、副作用からの回復がみられた。しかしながら、頭痛は、以前より増強し、悪心、嘔吐を伴うようになった。脳外科において脳血管撮影、scintigram 等の検査を受けたが、脳内転移は否定的、うっ血乳頭も認められなかった。疼痛に対しては対症的治療をおこないながら、さらに3クルールの追加をおこなったところ、胸部X線上の転移性陰影は、左肺の最大のものを残しほとんど消失し、その最大の陰影も著明に縮小しうすくなっている (Fig. 5)。両リンパ節転移腫瘍もやっと触知できるほどとなった。胸痛、腰痛は軽くなったが、頭痛はつづいていた。8クール終了後、前回と同様の副作用が著明となり、出血傾向を生じ、歯肉からの出血および出血性膀胱炎をおこし、化学療法を2週間休止したところ、持続性のつよい頭痛についで脳卒中をおこし、右片麻痺となり、歩行不能となった。意識はあったが食事をするのが困難となり、さらに口内炎をおこし、輸液、輸血による栄養補給にたよらざるを得なくなった。

頭痛、悪心、嘔吐などの脳圧亢進症状は脳卒中発作

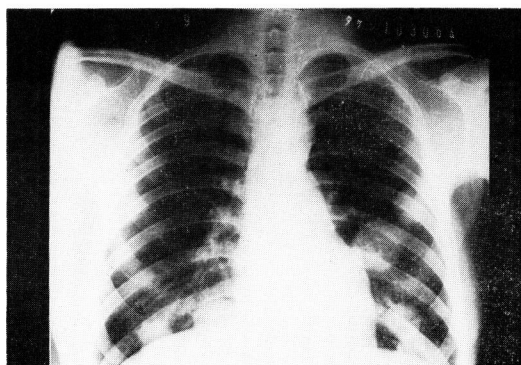


Fig. 1. 胸部X線像（初診時）。小指頭大から小鶏卵大にいたる、大小さまざまな円形、境界鮮明な、睾丸腫瘍の転移と思われる陰影が両肺にみられる。

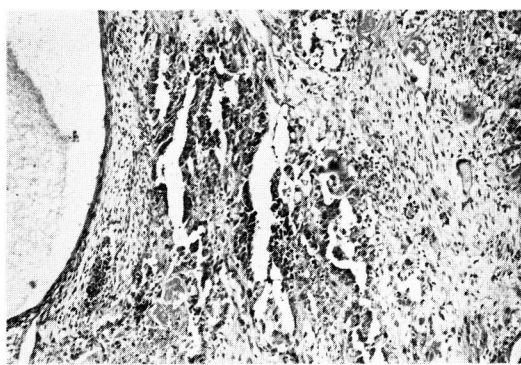


Fig. 2. 睾丸腫瘍の組織像 100×胎児性癌の部分を示す。

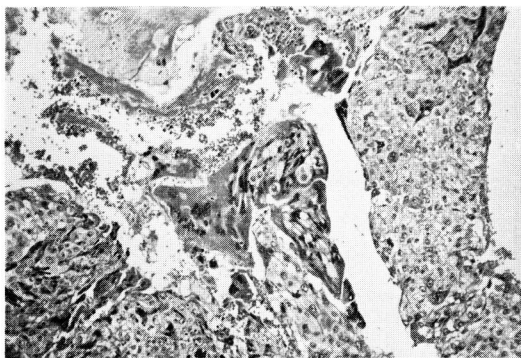


Fig. 3. 睾丸腫瘍の組織像 100×絨毛上皮腫の部分を示す。

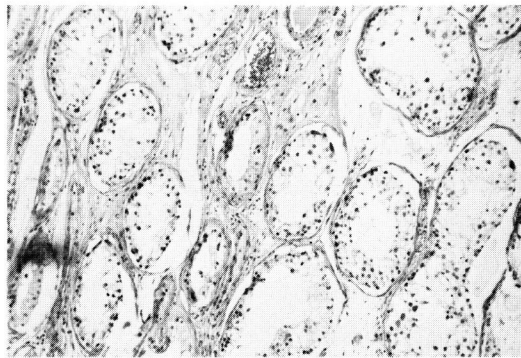


Fig. 4. Macroscopic に正常睾丸と思われた部分の組織像 100×。精上皮は低精子形成を示し、間質は線維性変化を示している。

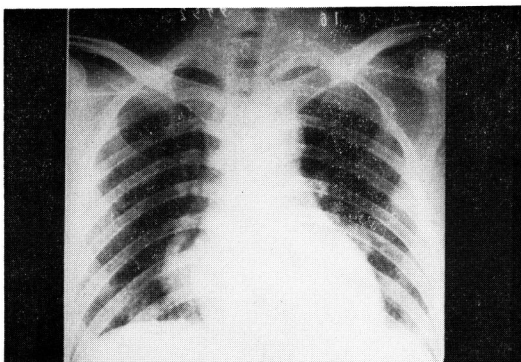


Fig. 5. 8クール終了後の胸部X線像。初診時に比較すると、新たにできた陰影は認められず、最大であった。左下肺野の陰影がわずかに残りその他のものはほぼ消失している。

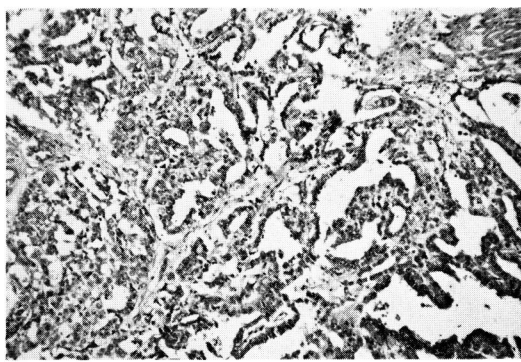


Fig. 6. 後腹膜リンパ節転移の組織像、100×。ほとんど胎児性癌要素で占められ、本来のリンパ節構造は全く失われている。他のリンパ節転移も同様の所見を示している。

後も軽快せず、利尿剤の使用により一時的に症状が軽くなることがあったが、脱水状態となり、さらに輸液を必要とし、やむを得ず、痛みどめの注射を頻回におこなうようになり、この状態から脱出することができず、本格的な化学療法を再開することができなかった。いちどは、著明に縮小した胸部X線上でみる転移巣、およびリンパ節転移巣もふたたび腫大をはじめ、HCG およびエストロゲンなどの測定値もふたたび上昇をはじめ、そのまま癌性悪液質に移行し、術後10カ月目に死亡した。

剖検所見：絨毛上皮腫の転移は、①大脳に多数の $10 \times 4 \times 3$ cm 大までの出血を伴う転移巣、②肺には鶏卵大までの出血を伴う転移巣、結節巣および線維性被膜をもった壊死巣、③肝に無数の米粒大までの結節性転移巣、④小腸粘膜の出血性の転移巣が認められた。胎性癌の転移は主としてリンパ節にみられ腫瘍細胞の増殖のため本来のリンパ節構造がわずかに残っているのみであった (Fig. 6)。ウイルヒョウ、傍気管および後腹膜傍大動脈部のリンパ節への転移は胎児性の性格をもっているが、ごく一部にのみ合胞細胞が認められた。その他のおもな病変は両側の気管支肺炎、肝、脾、両腎のうっ血、萎縮性胃炎、出血性膀胱炎などであった。化学療法により消失した胸部X線上の腫瘍陰影は、組織学的には、線維性被膜をもつ出血巣の吸収像と考えられる血鉄素の沈着および腫瘍細胞の壊死と考えられた。

考 察

睾丸腫瘍のなかで絨毛上皮腫の発生頻度は非常に低い。赤坂ら¹⁾の全国調査では全睾丸腫瘍374例中、絨毛上皮腫は5例、Rusche²⁾の報告では131例中、2例にすぎない。

本邦の文献を集めたものでは村中ら³⁾の41例の報告がある。

しかしながら、本腫瘍は、血管親和性があり、早期に血行転移をし、予後はきわめて悪いとされている。高橋らの130例の睾丸腫瘍統計でも、本腫瘍を含むものは8例あり5年生存したものはない⁴⁾。その他、本邦の報告例でもほとんどの症例は発見後1年以内に死亡している。

本腫瘍は、手術によって根治的に摘除できることは例外的なことで、しかも、放射線に対する感受性も低いことから、化学療法によるほかはない。婦人科領域における絨毛上皮腫は methotrexate の出現以来治療成績は非常に向上している。石塚ら⁵⁾は、62例の子宮絨毛上皮腫に methotrexate を中心としてアルキル化剤、actinomycin-D などの組合せによる化学療法により60例の完全寛解例を得たと報告している。妊娠性絨毛上皮腫は、allograft とみなされ免疫反応をうけやすいが、睾丸のものは、宿主と腫瘍の関係が、autograft であるから免疫反応をうけにくいと説明する人もあり、竹内ら⁶⁾は、これらのことについて実験的および臨床的事実から説明している。

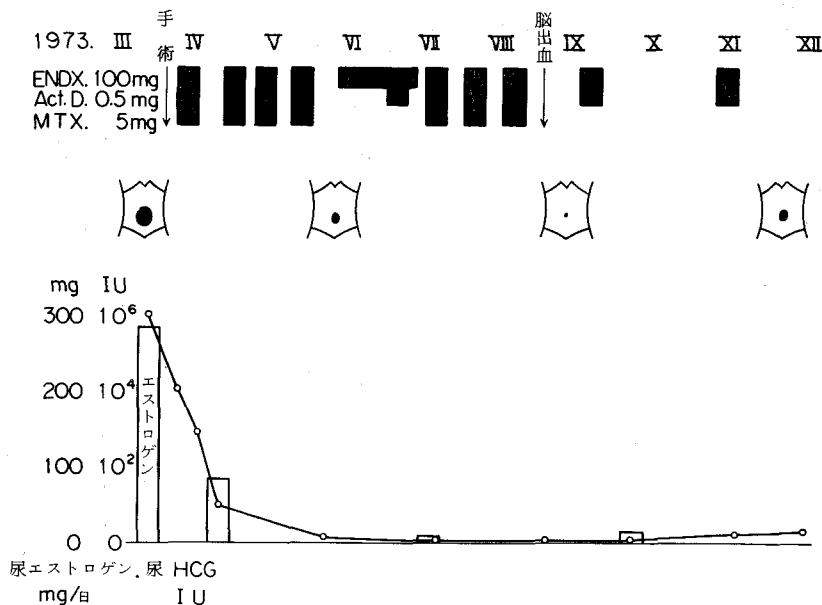


Fig. 7. 経過表, ○土○道, 23歳, 男, 右睾丸腫瘍

本腫瘍に対する化学療法は決定的なものはないが、文献上、まとまった治療成績がいくつかみられる。

Li ら⁷⁾の報告は、症例数が多く、methotrexate, actinomycin-D およびアルキル化剤の三者併用で、その使用量、方法、臨床経過などが詳しく述べられており、結論として造血器系、胃腸管系、皮膚などに対する副作用を認めながらも、非常に有効であったといっている。しかし、肺転移は消失したり、HCG が 0 となっている症例も多いが、経過観察時間が短く、じゅうぶんな評価はできない。その後の化学療法は、これになり三者併用法が好んで用いられている。Whitmore⁸⁾は、一剤から Li らの三者までを含む幅広い化学療法をおこなっており、後腹膜に転移を有する全睾丸腫瘍 55 例におこなわれたものでは、他覚的な改善が認められたものが 38 例あり、その中で、絨毛上皮腫については、10 例中 7 例に他覚的症状の改善が認められている。Goldstein ら⁹⁾は 9 例の絨毛上皮腫に cytoxan, actinomycin-D および methotrexate の三者を用い、純粋な絨毛上皮腫のほうが他の要素を含んだものに対してより有効であったといっている。これらのまとまった報告のほかに、山下ら¹⁰⁾は methotrexate 単独で一時的寛解を、上野ら¹¹⁾は bleomycin を試みて無効であったと報告している。Smithers は、化学療法で完全治癒したものだけをセミノーマを除く睾丸腫瘍のなかから集計し、mithramycin, actinomycin-D および methotrexate の単独またはこれらの組合せによるものが良い成績であったとしている。しかし、絨毛上皮腫の治療成績は絶望的であった¹²⁾。全睾丸腫瘍の化学療法でもっとも最近のものと思われる Carter らの集計では、vinblastine, actinomycin-D, mithramycin, および bleomycin 等が有効のようである¹³⁾。

絨毛上皮腫の治療成績については以上のごとくであり、一時的寛解例は多いが、その後の化学療法に反応しなくなったり、副作用のために化学療法を中断を余儀なくされる症例が多く、合併症という犠牲を払っておこなわれた治療が必ずしも生命の延長をもたらしていないようにも思われる。

われわれの症例も、自、他覚症状の著しい改善、諸検査成績の改善などがみられたが、やはり、一時的寛解例である。合併症のために化学療法を中断したことが以後の転移巣の拡大を早めたと考えられるが、もし、副作用がなく十分量の抗癌剤の投与が可能であったならば完全寛解が得られたかどうか、この点についての明確な解答はない。脳転移巣に関しては、臨床経過からみると常に進行性であり、抗癌剤に対する血液脳関門の存在を示唆しているものと思われる。

剖検所見で特徴的なことは、胎性癌の転移はリンパ節に多く、血行性転移と考えられる大脳、肺、肝には両要素が含まれていたことである。このように、二つの腫瘍要素がリンパ行性、血行性にそれぞれ選択的な転移を営むことは、すでに Nishizuka ら¹⁴⁾が記載し、癌細胞のもつ生物学的特性と環境に対し適応するための形態学的変化によるものではないかといっている。しかし、他の報告例でみると、必ずしも、二つの要素の転移経路が明確に一定の傾向を示しているわけではない。本例における化学療法の効果は、組織学的にみると、血行性転移には大脳転移巣を除いて有効であった。リンパ行性転移に対しては触診所見で一時的に非常に有効と思われたが、組織学的にはあまり効いていない。腫瘍転移に対するリンパ節の役割についてはまだよく解明されてはおらず、また、リンパ節に転移した腫瘍細胞は直ちに血行路へはいって行く可能性もあり¹⁵⁾、腫瘍の転移経路を明確に区分して、その細胞のもつ特性や、化学療法の有効性などを論ずるには無理があるように思われる。

これらの点に関しては、腫瘍細胞の薬剤に対する感受性、薬剤の腫瘍組織内における濃度および、リンパ節の機能を含めて細胞性免疫など、検討すべき問題は多く、これらの点については今後の腫瘍学の進歩にまたねばなるまい。

結 語

転移を有する睾丸絨毛上皮腫（23歳、男子）に高位除睾術後、endoxan, actinomycin-D と methotrexate の三者による化学療法をおこない、一時的寛解がみとめられたが、結局、1年以内に癌性悪液質により死亡した。剖検所見で次のことがわかった。原発巣はわずかな絨毛上皮腫と大部分をしめる胎性癌からなっていた。血行性転移と考えられる大脳、肺、肝などには絨毛上皮腫、胎性癌の両者が含まれ、肺転移には非常に有効であったが、大脳転移には無効であった。リンパ節への転移はほとんどが胎性癌が占め、臨床的には転移巣の著明な縮小が認められていたが、組織学的にはその裏づけとなる所見に乏しかった。

本論文の要旨は第62回日本泌尿器科学会総会において報告した。

文 献

- 1) 赤坂 裕・ほか：日泌尿会誌，56：597，1965。
- 2) Rusche, C. C.: J. Urol., 68: 340, 1952。
- 3) 村中日出夫・ほか：内科，25：537，1970。
- 4) 高橋陽一・ほか：泌尿紀要，19：451，1973。

- 5) 石塚直隆・ほか：日本臨牀，**27**：1610，1969.
- 6) 竹内正七・ほか：癌の臨牀，**18**：429，1972.
- 7) Li, M. C., et al.: J. A. M. A., **174**: 1291, 1960.
- 8) Whitmore, W. F., Jr.: Brit. J. Urol., **34**: 436, 1962.
- 9) Goldstein, D. P., et al.: Surg. Gynec. Obst., **134**: 61, 1972.
- 10) 山下爵世・ほか：泌尿紀要，**18**：470，1972.
- 11) 上野 精・ほか：臨泌，**24**：159，1970.
- 12) Smithers, D. W.: Brit. J. Urol., **44**: 217, 1972.
- 13) Carter, S. K., et al.: Cancer, **36**: 729, 1975.
- 14) Nishizuka, Y., et al.: Acta Path. Jap., **6**: 941, 1956.
- 15) 宮地 徹：日本臨牀，**28**：90，1970.

(1976年6月23日受付)